

DELPHION

[Log Out] [Work Files] [Saved Searches] My Account

No active trail
Select CR Stop Tracking

RESEARCH

PRODUCTS

INSIDE DELPHION

Search: Quick/Number Boolean Advanced Derwent Help

The Delphion Integrated View

Buy Now: PDF | More choicesTools: Add to Work File: Create new Work File AddView: [Expand Details](#) | [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#)[Go to: Derwent](#)[Email this to a friend](#)

>Title: **WO9325191A2: BIORESORBABLE POLYMER MICROSPHERES FREE FROM SURFACE ACTIVE AGENTS, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS DRUG**
 [Derwent Title]



High Resolution

Country: WO World Intellectual Property Organization (WIPO)
 Kind: A2 Publ.of the Int.Appl. without Int.search REP. (See also: [WO9325191A3](#))

Inventor: VERT, Michel;
 COUDANE, Jean;
 USTARIZ, Christine;
 SCHWACH, Gr^omoire;

Assignee: CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ...
 VERT, Michel
 COUDANE, Jean
 USTARIZ, Christine
 SCHWACH, Gr^omoire
[News](#), [Profiles](#), [Stocks](#) and [More about this company](#)

Published / Filed: 1993-12-23 / 1993-06-15

Application Number: **WO1993FR0000576**
 IPC Code: **A61K 9/16;**

Priority Number: 1992-06-15 **FR1992000007186**

Abstract: Microspheres consisting of a polymer matrix and optionally at least one active substance encapsulated in said polymer matrix made from at least one hydroxyacid polymer or copolymer. Said microspheres are characterized by the absence of surface active agents and of constituents other than the optionally present active substance and the polymer constituents. The microspheres can be obtained by using, as the polymer matrix, a poly(hydroxyacid) of high molecular weight exceeding 20,000 and a poly(hydroxyacid) having a molecular weight of less than 5,000. The incorporation of said microspheres as drugs is beneficial in preventing the induced toxicity associated with microspheres of the past caused by the residual surface active agent. [French]

INPADOC Legal Status: [Show legal status actions](#) [Buy Now: Family Legal Status Report](#)

Designated Country: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT JP LU MC NL PT SE US

[Show 11 known family members](#)

First Claim: [REVENDICATIONS](#)

+ Microsph^{es} en polym^{re} bior^{dis}orbable, exemptes de tensioactif. leur pr^{paration} et leur application comme m^{dicament} L'invention a pour objet de nouvelles microsph^{es} en polym^{re} bior^{dis}orbable, exemptes d'agent tensioactif, leur pr^{paration} et leur application.

L'encapsulation de substances actives dans des matrices polym^{res}, afin de prot^éger ces substances actives ou de les lib^{erer} progressivement, est bien connue.

Forward References:

[Go to Result Set: Forward references \(1\)](#)

Buy PDF	Patent	Pub.Date	Inventor	Assignee	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	US5733567	1998-03-31	Arola, Rosa	Pierre Fabre Medicament	Biodegradable, controlled-release microspheres and process for preparing them

Other Abstract Info:

None



BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-505836

(43)公表日 平成8年(1996)6月25日

(54)Int.Cl.⁶ 識別記号 庁内整理番号
A 61 K 9/16 G 9455-4C
47/34 B 7433-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全16頁)

(21)出願番号 特願平6-501196
(86) (22)出願日 平成5年(1993)6月15日
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)12月12日
(86)国際出願番号 PCT/FR 93/00576
(87)国際公開番号 WO 93/25191
(87)国際公開日 平成5年(1993)12月23日
(31)優先権主張番号 92/07186
(32)優先日 1992年6月15日
(33)優先権主張国 フランス(FR)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), JP, US

(71)出願人 サントル・ナショナル・ド・ラ・ルシエル
シエ・シャンティイフィック・(セ・エー
ヌ・エール・エス)
フランス国, 75016・パリ、リュ・ミシエ
ル・アンジュ, 3
(72)発明者 ヴエール, ミシエル
フランス国, エフ-34170・カステルノー
ールーレ、シユマン・デ・オリビエ, 5
(72)発明者 クーダン, ジヤン
フランス国, エフ-34000・モンペリエ,
アブニユ・デュ・ボンージュヴェナル, 33
ビ
(74)代理人 弁理士 八木田 茂 (外1名)
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 表面活性剤を含有しない生体再吸収性重合体微小球、その製造及び薬剤としてその応用

(57)【要約】

少なくとも1種のヒドロキシ酸重合体又は共重合体から形成された重合体母材と該重合体母材中に包蔵化された場合によっては少なくとも1種の活性物質とよりなる微小球。該微小球は表面活性剤と、場合によっては存在する活性物質及び重合体成分以外の成分とか存在しないことを特徴とする。微小球は重合体母材として20,000を越える高分子量のポリ(ヒドロキシ酸)と5,000以下の分子量のポリ(ヒドロキシ酸)とを用いることにより得られる。薬剤として該微小球を使用すると、残留表面活性剤によって生起される従来の微小球に伴なう誘発毒性を防止するのに有利である。

【特許請求の範囲】

1. 少なくとも1種のヒドロキシ酸重合体又は共重合体から形成された重合体母材と場合によっては該重合体母材に包蔵化された少なくとも1種の活性物質とよりなる微小球において、該微小球は重合体成分と場合によっては存在する活性物質と以外の成分を含有しないことを特徴とする微小球。

2. 重合体母材の成分は分子量の二項分布を有することを特徴とする請求の範囲1記載の微小球。

3. 重合体母材は、20,000以上特に40,000以上の分子量を有する少なくとも1種のポリ(ヒドロキシ酸)と5,000以下の分子量を有する少なくとも1種のポリ(ヒドロキシ酸)とを含有することを特徴とする請求の範囲1又は2記載の微小球。

4. 微小球は寸法が $500\mu\text{m}$ より小さいことを特徴とする請求の範囲1～3の何れかに記載の微小球。

5. ヒドロキシ酸重合体又は共重合体を水非混和性の揮発性液体有機相に溶解させ活性物質を場合によっては該有機相に溶解又は分散させ、得られた有機相のエマルジョンを水性連続相中で調製し、溶剤を蒸発させ、しかも所望ならば得られた固体微小球を水性相から分離する、微小球の製造方法において、前記の重合体又は共重合体は20,000に少なくとも等しい平均分子量の少なくとも1種のポリ(ヒドロキシ酸)と5,000以下の平均分子量の少なくとも1種のポリ(ヒドロキシ酸)とを含有し、エ

マルジョンの製造後には塩基の添加によりpHを6～8の値に調節し、有機溶剤を蒸発させる工程中に塩基の連続添加又は反復添加によりpHを6～8の値に調節することを特徴とする、請求の範囲1～4の何れかに記載の微小球の製造方法。

6. 20,000に少なくとも等しい平均分子量のポリ(ヒドロキシ酸)は α -ヒドロキシ酸の重合体及び共重合体から選択されることを特徴とする請求の範囲5記載の方法。

7. ポリ(α -ヒドロキシ酸)はポリ(乳酸)及びポリ(グリコール酸)から

選択されることを特徴とする請求の範囲5記載の方法。

8. 高分子量の重合体に関して低分子量の重合体の割合は所望の十分な程に低い粒度を有する微小球を得るのに十分な割合であることを特徴とする請求の範囲5～7の何れかに記載の方法。

9. 前記の割合は30～300重量%、特に50～150重量%の範囲であり得ることを特徴とする請求の範囲8記載の方法。

10. 請求の範囲1～4の何れかに記載の微小球を基剤とする薬剤。

【発明の詳細な説明】

表面活性剤を含有しない生体再吸収性重合体微

小球、その製造及び薬剤としてその応用

本発明は表面活性剤を含有しない新規な生体再吸収性重合体微小球、その製造及びその応用に関する。

活性物質を保護するか又はこれらの活性物質を徐々に放出するために重合体母材中に活性物質を包蔵化することは周知である。

薬理活性成分が注入される生物体内中に、重合体母材に分散された治療価値のある薬理活性成分を徐々に放出する種々の徐放系は特に既知であり、これらはまた遅発効果系としても知られている。用いた重合体は天然の重合体（セルロース又はタン白質）から誘導できあるいは合成重合体であり得る。

生物体内に注入し得る材料のうちでは、生体再吸収性重合体即ち体内で徐々に分解する重合体及び重合体が新陳代謝により又は排泄により除去される分解生成物が特に有利である。何故ならば特に生体吸収性重合体はその操作期間後に注入物を除去するのに意図される外科的介在手段の必要性を排除するからである。これはヒドロキシ酸から誘導したポリエステルの場合そうである。これらのポリエステルはまた略称によりポリ（ヒドロキシ酸）としても知られる。

生体吸収性の徐放系は経口的に、筋肉内に又は静脈内に投与し得る微小球の形でもあり得る。

用語微小球はその平均直径が数百マイクロメートル（特に $500\mu\text{m}$ ）を越えない固体小球系を記載するところでは理解され、この概念は $1\mu\text{m}$ 以下の平均直径を有する小球（時としてナノ小球と記載する）を包含する。

微小球の主たる利点は、活性成分が徐々に放出されることにより長期の活性期間を有する活性成分を注射により容易に投与できることであり、これによってこれらの活性成分の治療活性を促進させしかも場合によってはその毒性をも低減させるものである。この方法は炎症又は病害感染の供給源となり得る移植器具の取付けを回避しまた反復投与も回避する。何故ならば活性成分は長期間に亘ってその作用を發揮するからである。

活性成分を含有しない微小球もまた治療上有用であり；血管腫の塞栓を生起するのに特に役立ち得る。

微小球は種々の技術によって特に言わゆる溶剤蒸発法により得られる。この方法は次の如く記載される；

包蔵化すべき活性成分および微粒子を構成する重合体を水非混和性揮発性有機溶剤に溶解させる。得られる溶液は表面活性剤を用いて乳化する。有機溶剤を徐々に蒸発させると、エマルジョンの小滴は活性成分が捕捉された固体微小球に転化される。

この技術はかくして表面活性剤を使用し、その機能はエマルジョンの安定性を促進させかくして微小球の正確な生成と液体注入媒質中の微小球の懸濁物の安定性とを保証するものである。

然しながら、微小球の表面に表面活性剤が存在すると生物体内で遅発効果系の特性及び性能を変更させ易くしかも表面活性剤が有毒であるならば又は表面に強固に結合しているならば遅発効果系を使用不能とさえさせる。何故ならば表面活性剤は生物体／合成重合体材料の界面を変化させるからである。実際に、活性成分の放出を加減し且つ注入媒質の応答を加減するのはこの界面である。

重合体を基材とする微粒子の製造に最適な表面活性剤の1種はポリビニルアルコール（PVA）であり、これは粒子凝集物を殆んど生成せずしかも $150\mu\text{m}$ 以下の大きさの微小球を容易に得ることができる。然しながらPVAを用いると潜在的な毒性の問題を生ずる。この理由はこの化合物が特に非経口的に投与された時に潜在的に発ガン性であると考えることである。

即ち溶剤蒸発による微小球の製造中に何れかの種類の表面活性剤を使用すると遅発効果系の特性を改変し易い。微小球の形態（大きさ、形状、表面での表面活性剤の存在）及びまた遅発効果系の効力は活性物質を配合するために且つ活性物質を放出するために表面活性剤によって影響される。

今般見出された所によれば、包蔵化した活性物質に加えて構成成分が重合体母材の成分のみよりなる微小球を得ることができ、該微小球は慣用の表面活性剤を添加する必要なしに製造できる。更に得られた微小球は安定な懸濁物を与える。

即ち本発明は少なくとも1種のヒドロキシ酸重合体又は共重合体から形成された重合体母材と場合によっては該重合体母材に包蔵化された少なくとも1種の活性物質とよりなる微小球において該微小球は存在する場合の活性物質と重合体の成分と以外の成分を含有しないことを特徴とする微小球に関する。換言すれば本発明の微小球は表面活性剤を含有しない。

実際に見出された所によれば、表面活性剤を用いることなく以下に詳記した如く高分子量のポリ(ヒドロキシ酸)と低分子量のポリ(ヒドロキシ酸)との混合物を用いることにより満足な特性を示す微小球を得ることができる。

用語ポリ(ヒドロキシ酸)はこゝでは1種のヒドロキシ酸分子のヒドロキシル基を別種のヒドロキシ酸分子によりエステル化すること等から得られる構造のポリエステルを記載する。かかる重合体はホモ重合体又は共重合体である。

本発明の微小球は表面活性剤が存在しないこと、重合体母材の成分の分子量の(少なくとも)二頂分布とをその特徴としている。

重合体母材が本質的に少なくとも1種のヒドロキシ酸重合体又は共重合体となる本発明の微小球は、該重合体又は共重合体を水非混和性で揮発性の液体有機相に溶解させ、活性物質を場合によっては該有機相に溶解又は分散させ、得られた有機相のエマルジョンを水性連続相

中に調製し、溶剤を蒸発させしかも所望ならば得られた固体微小球を水性相から分離する方法によって、製造することができ、該方法は該重合体又は共重合体が少なくとも20,000に等しい平均分子量のポリ(ヒドロキシ酸)の少なくとも1種と5,000以下の平均分子量のポリ(ヒドロキシ酸)の少なくとも1種とを含有することを特徴としており、エマルジョンの製造後には塩基の添加によりpHを6～8の値に調節し有機溶剤の蒸発工程中に塩基の連続添加又は反復添加によりpHを6～8の値に調節することを特徴としている。

塩基として例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム又はアミン例えばトリエチルアミンを用いる。

水は、揮発性有機相が不溶である何れか別の液体と交代させ得ることは明らかである。

本発明の微小球の重合体母材を成す重合体としては、例えばポリ (α -ヒドロキシ酸)、ポリ (β -ヒドロキシ酸) 例えばポリ (β -ヒドロキシブチレート) 例えばモノエステル化したリンゴ酸の重合体例えばポリ (ベンジルマレート) あるいは別のヒドロキシ酸の重合体例えばポリ (ϵ -カプロラクトン) 及びこれらの共重合体が挙げられる。好ましい重合体としてポリ (α -ヒドロキシ酸) 例えばポリ (乳酸) 及びポリ (グリコール酸) 及びこれらの共重合体が特に挙げられる。これらの重合体は次式；



(式中 R はポリグリコール酸の場合には H を表わし、ポリ乳酸の場合には $-CH_3$ を表わす) の反復単位を含有する線状ポリエステルであることは知られている。

これらのヒドロキシ酸から誘導した共重合体のポリエステル例えば反復単位 $-[O - CH(CH_3) - CO -]_p$ 及び $[-O - CH_2 - CO -]_q$

(但し p 及び q はそれぞれ乳酸及びグリコール酸のモル量である) を含有する型式ポリ (乳酸- c_0 -グリコール酸) の共重合体を用い得る。

用いた重合体又は共重合体は非晶質であるか又は少なくとも部分的には非晶質であるのが好ましい。

少なくとも 20,000 に等しい、特に少なくとも 40,000 に等しい平均分子量のポリ (ヒドロキシ酸) は既知生成物であるか又は既知の方法により製造できる。これらの若干はそれについては市販の生成物である。例えば高い平均分子量のポリ (乳酸) 又は乳酸-グリコール酸共重合体を製造するためには、常法には環状ジエステル (ラクチド、グリコリド又はこれらの混合物) の開環により処理できる。D 形及び L 形の光学活性形で存在する乳酸の場合には、得られた重合体が非晶質であるのに十分な量の D- 乳酸単位を例えば含有するこれら 2 つの形式の混合物を用いるのが好ましい。得られた重合体が非晶質であるのに D- 乳酸単位の割合が十分であるように選んだ D- ラクチド及び L- ラクチド混合物よりなる原料を特に用いる。この D- 乳酸単位の割合は簡単な定常実験に

より各々の場合に容易に測定できる。D- 乳酸から誘導される単位の 30~70% 特

に50%を含有する重合体を通常用いる。

5,000以下の低い平均分子量のポリ(ヒドロキシ酸)もまた既知の生成物であり、その若干は市販されるか又は既知の方法により製造できる。例えば低い平均分子量のポリ(乳酸)を製造するためには、L-及びD-乳酸の混合物の重縮合により特にD,L-乳酸の重縮合により処理できる。対応の共重合体は同様な要領で製造される。

本発明により用いた重合体の分子量は重合体の対照標準品特にポリスチレン対照標準品と比較することにより例えばゲル透過クロマトグラフィーによって溶液中で測定できる。

分子量は数平均分子量又は重量平均分子量である。例えば高分子量(MM)の重合体について20,000の下限は数平均MMであり、低MMの重合体について5,000の最大値は重量平均MMである。

多分子性指数が大体3より大きくなき重合体、特に2以下である重合体を用いるのが好ましい。

本発明の方法で用いた有機相は主としてクロロホルム、ジクロロメタン等の如き水非混和性又は水にきわめてわずかに可溶性である有機溶剤を含有してなる。

この有機相は溶解した状態で少なくとも20,000に等しい高分子量の重合体と5,000以下の低分子量の重合体と

を含有する。

高分子量の重合体に関して低分子量の重合体の割合は、許容し得る収率で十分な特性(特に満足な状態の表面)と所望の粒度(特に十分に低い)とを有する微小球を得ることができる割合である。これらの割合は簡単な定常実験により各々の場合に決定できる。一般に、高分子量重合体の重量に関して30~300重量%、特に50~150重量%の割合で低分子量重合体を用いることができる。低分子量の割合を増大させると粒度の減少が得られる。

有機相は更に、重合体の添加前又は添加後に添加し得る活性物質を含有でき；活性物質は特にステロイドホルモン又はこれの合成同族体(例えばプログステロン、ノルゲストレル、エステラジオール、ノレチステロン、テストステロン、ハ

イドロコルチゾン、プレドニソロン及びデキサメタゾン)、抗ガン剤(ドクソルビシン、ブレオマイシン、シスプラチン及び5-フルオロウラシル)、麻酔剤拮抗剤(例えばナルトレキソン)、神経鎮静剤又は麻酔剤(フェノバルビトン、クロルプロマジン、メサドン及びジアゼパム)、抗生物質(エリスロマイシン及びゲンタマイシン)等から選択できる。

活性物質は、それを微小球に配合するのを促進するように親油性物質であるのが好ましい。

次いで有機相を適当量の水中に攪拌しながら徐々にそぐことによりエマルジョンを調製する。水の量は例えば活性成分が存在する時活性成分の水性相への拡散を制

限するために最低量の水を用いるように決定できる。然しながら微小球の形状が出来るだけ均一であるように水の量が十分であるのが必要である。かくして水の量は各々の場合簡単な定常実験により決定できる。

超微小粒子(nanoparticles)を得るのが望ましい時は、エマルジョンの分割状態を増大するようにエマルジョンに超音波又はホモジナイザーの作用をかけることができる。エマルジョンの微小滴が予定の十分に小さな寸法に達するに十分な期間超音波を施用するか又は均質化を行なう。こゝでもまた本法の進展は簡単な定常実験により達成できる。

エマルジョンの調製後には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はトリメチルアミンの如き塩基の添加によりpHを6~8特に7~8の値に調節する。何故ならば低分子量のポリ酸の部分的な溶解は水に酸性のpHを付与するからである。かくして水性相中にある又は水性相と接触しているカルボキシル基は微小球が安定化されるのに必要であるカルボキシレートの形であるようにpHを十分な値に調節するのが重要である。

水性相がエマルジョンの調製開始から7~8のpH値に生起されるのは望ましくない。何故ならばその時は低分子量の重合体が会合して水性相中でミセルを形成する恐れがあるからである。

次いで有機溶剤を例えば0~40℃であり得る温度で蒸発させる。この蒸発操作

は減圧下に操作することにより

促進させ得る。

有機溶剤の蒸発工程中に、前述した如き塩基を連続的に添加することにより又は反復して添加することによりpHを前述した理由で例えば6~8特に7~8の十分な値に調節する。

蒸発工程中は、エマルジョンを適度に攪拌し続けるのは明らかである。

有機溶剤の蒸発工程後に、微小球は例えば遠心分離又は濾過により収集し得る。次いで乾燥させしかも場合によっては篩分し得る。

本発明の微小球は既知方法により使用し得る。特に配合した活性物質が医薬である時には微小球は粉末、水性懸濁物又はカプセルの形で経口的に使用し得る。微小球が十分に小さい時例えば $150\mu\text{m}$ より小さい時、微小球は既知の方法により注射により投与し得る。更に前述した如く活性物質を場合によっては含有しない微小球は血管腫の導管系の局所塞栓を生起するように注射し得る。

本発明の別の要旨は前述の如き微粒子を基剤とする薬剤である。

本発明を次の実施例により例示する。

実施例1

A) 重合体の製造

a) グリコール酸から誘導した単位を25%含有するD, L-乳酸/グリコール酸共重合体を次の仕方で製造した；

78.83 g のD, L-ラクチドと21.17 g のグリコリド

とと一緒に混合して100 g の単量体の重合性混合物を形成した。該混合物を真空と窒素との反復サイクルにより脱ガスした、真空中に密閉した後に、160°Cで3日間塊状重合を行なった。

ポリスレン対照標準品と比較することによりゲル透過クロマトグラフィーで測定した共重合体の数平均分子量は80,000であった。多分子性指数(I)は1.6であった。

b) 低分子量のポリ(乳酸)は真空中に140°Cで3日間D, L-乳酸の重縮合

により製造した。反応生成物を冷却し、アセトンに溶解した。水を溶液に添加して重合体を沈澱させ、然るに残留单量体は溶解したまゝであった。次いで重合体を真空下に乾燥した。

重合体の重量平均分子量はポリスチレン対照標準品と比較してゲル透過クロマトグラフィーにより測定すると2,500であった。多分子性指数は1.5である。

B) 微小球の製造

3.8 g の共重合体と 1.2 g のポリ(乳酸)とを 50ml のジクロロメタンに溶解させた。

得られた溶液を攪拌しながら 1250ml の蒸留水に徐々にそゝいだ。最初 5~6 であった pH は 3 に迅速に下降した。有機相の添加が終了してから大体 1 分後に、水酸化ナトリウムの 0.2N 水溶液を添加して pH を大体 7.5 に戻した。次いで攪拌しながら 4 時間室温で自然の気化により有機溶剤を蒸発させた。

蒸発段階中に絶えず攪拌しながら 0.2N の水酸化ナト

リウムを周期的に添加して pH を 7 以上に戻した。ジクロロメタンが蒸発するにつれて pH は余り迅速には下降せず、操作終了に向かって pH は 7 の付近で安定した。

次いで得られた微小球を濾過により収集し、減圧下に乾燥させた。

それぞれ 500, 250, 125, 100 及び 80 μ m の網目寸法をもつ 5 枚の篩を用いて微小球の粒度分布を研究した。寸法が 500 μ m より大きい粒子は除去した。各々の篩で回収した微粒子の量を秤量した。

結果を以下の表 I に要約する；

表 I

直 径 (μ m)	重 量 %
250 と 500 との 間	25.6
125 と 250 との 間	45.2
100 と 125 との 間	16.8
80 と 100 との 間	7.5
< 80	4.9

光学顕微鏡で検査すると、微小球は形状が実質的に球状であり均一な表面を有した。

電子顕微鏡を走査することにより結果を確認した。微小球表面のきわめて均一な状態は表面活性剤としてポリビニルアルコールを用いて得られた微小球の状態と匹敵し得る。

実施例 2

当量部（重量）の共重合体と低分子量ポリ（乳酸）と

を用いる以外は実施例 1 に記載したのと同様な要領で処理を行なった。

500 μ m 以下の直径を有する微小球は 61% の収率で得られた。寸法が 45 μ m より小さい粒子も単離した。

結果を以下の表 II に要約する；

表 II

直 径 (μ m)	重 量 %
250 と 500 との 間	6.04
125 と 250 との 間	5.56
100 と 125 との 間	7.03
80 と 100 との 間	27.19
45 と 80 との 間	48.50
< 45	5.68

実施例 3

実施例 1 (A, a) で得られた共重合体 1 g と実施例 1 (A, b) で得られた低分子量ポリ（乳酸） 1 g とプログステロン 0.25 g とを 20 ml のジクロロメタンに溶解させた。

得られた溶液を攪拌しながら 500 ml の蒸留水に徐々にそゝいだ。有機相の添加が終了してから大体 1 分後に、0.2 N の水酸化ナトリウムの添加により pH を 7.5 に戻した。次いで実施例 1 に記載の如く処理を行った。

かくしてプログステロンが配合されている微小球が得られた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/FR 93/00576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 08300 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 3 November 1988 see claims 1-3,10,15-18 see page 3, line 23 - page 4, line 2 see page 4, line 18 - line 30 ---	1,3-10
A	US,A,4 818 542 (PATRICK P. DE LUCA ET AL.) 4 April 1989 see claims 1-3 see column 3, line 66 - column 4, line 4 see column 5, line 62 - line 67 see column 6, line 6 - line 19 see column 7, line 40 - line 52 ---	1-10 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 13 December 1993		Date of mailing of the international search report 23.12.93
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 3518 Patentdienst 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
inal Application No
PCT/FR 93/00576

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 202 065 (WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 20 November 1986 see claims 1-3 see page 3, line 22 - line 31 see page 4, line 2 - line 24 ---	1-10
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 88017930 & JP,A,6 280 220 (TAKI KAGAKU KK) see abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 93/00576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8808300	03-11-88	US-A-	4861627	29-08-89
		EP-A-	0358677	21-03-90
		JP-T-	2504025	22-11-90
US-A-4818542	04-04-89	AU-A-	1154588	19-07-89
		WO-A-	8905632	29-06-89
EP-A-0202065	20-11-86	DE-A-	3688213	13-05-93
		JP-A-	62054760	10-03-87
		US-A-	4849228	18-07-89
		US-A-	4728721	01-03-88

フロントページの続き

(72)発明者 ウスター, クリストーヌ
フランス国, エフー34000・モンペリエ.

リュ・ド・ライグイルリー, 3

(72)発明者 シュワツチ, グレゴワール
フランス国, エフー34000・モンペリエ.
リュ・マシウーローラン, 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.